Óxido Nítrico Inhalatorio

Dr. Raúl Nachar H.

La administración por vía inhalatoria de óxido nítrico (NOi) produce una vasodilatación pulmonar selectiva, potente y sostenida. Estas características están determinadas por la fisiología de este gas, el que endógenamente es producido en las células endoteliales, a través de la acción de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), la que a partir del aminoácido L-arginina produce NO endógeno, que difunde a las células musculares vecinas, estimulando en estas a la enzima Guanilato ciclasa (GC), la que aumenta los niveles de GMPcíclico, con la consiguiente relajación de la célula muscular lisa. Al administrar NOi, este difunde desde el alvéolo a la célula muscular, relajándola. Este efecto es local, ya que al llegar el NO al torrente sanguíneo, este se inactiva al unirse a Hemoglobina.

Estudios clínicos que datan desde 1992, han demostrado que el NOi mejora la oxigenación en RNTérmino con Insuficiencia respiratoria severa e Hipertensión pulmonar persistente, así como trabajos multicéntricos han demostrado la disminución de la necesidad de ECMO en estos pacientes. En todos estos estudios se ha demostrado la seguridad del uso de NOi en dosis apropiadas.

En nuestro servicio de Neonatología disponemos del NOi desde el año 2000, y hemos establecido normas para su uso, las que tratan de integrar lo demostrado en la literatura existente, la experiencia de otros centros que llevan ya algunos años de uso clínico de este gas y la realidad de nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

El uso terapéutico del NO inhalatorio está aprobado para **RN de ≥ 34 sem. de edad gestacional** que cursan con **Insuficiencia Respiratoria Hipoxémica severa** en que se encuentra **Hipertensión Pulmonar Persistente**, ya sea **primaria (idiopática)** ó **secundaria (BNM,SAM)**

La literatura actual No apoya el uso en Hernia Diafragmática congénita.

¿Cómo estimar la severidad de la hipoxemia?

En casi toda la literatura existente se usa el **índice de oxigenación (IO)**, y en la mayoría de los casos, se ha iniciado el NOi con un $IO \geq 25$. (En 2 determinaciones separadas por no menos de 30' y no más de 2 horas.

$$IO = \frac{\text{Presión Media de Vía Aérea} \times FiO_2 (\%)}{PaO_2 \text{ postductal}}$$

¿ Que dosis utilizar ?

Dosis de Inicio: 5 PPM, control de gases 30 min. Después de iniciado el NOi

Respuesta a 5 PPM

Aumenta PaO₂ > 20 mmHg-----Mantener las 5 PPM

Aumenta PaO₂ < 20 mmHg-----Subir NOi a 20 PPM

Acción

Literatura existente ha demostrado que aquellos RN que no respondieron a 20 PPM, no lo hacen a mayores dosis, y sólo se aumenta riesgo de toxicidad.

Respuesta a 20 PPM

Acción

Aumenta PaO₂ < 10 mmHg-----Disminuir NO_i a 5 PPM
Aumenta PaO₂ > 10 mmHg-----Mantener las 20 PPM

WEANING del NO_i

Intentar 6 a 12 horas después de iniciada la terapia con NO inhalatorio. El descenso, debe ser a la mitad de la dosis cada 6 horas hasta llegar a 5 PPM. A partir de ese momento, disminuir de a 2 PPM cada 4 a 6 horas. (Ejm. 5→3→1). Finalmente discontinuar si el IO es < 10. Datos de literatura existente muestran que el weaning rápido de 20 a 5 PPM no se ha asociado con deterioro de la oxigenación ó rebote de la HPP.

NOTA: Antes de bajar a la próxima dosis de NO_i, tome gases arteriales y fíjese en la PaO₂.

Si PaO₂ < 60 mmHg: Por el momento, No bajar NO inhalatorio

Si PaO₂ > 60 mmHg: Puede seguir con el weaning

Controle gases 30 minutos después de bajar la dosis:

Si PaO₂ baja < 20% del valor en gas previo y es > 60 mmHg → Mantenga la nueva dosis.

Si PaO₂ baja > 20% del valor previo o es < 60 mmHg → Vuelva a dosis anterior.

Monitorización de la toxicidad:

Metahemoglobinemia:

MetaHb resulta de la oxidación de nitrosilhemoglobina, la cual es formada por la combinación de Hb con el NO. MetaHb debiera ser medida previo a iniciar terapia con NO_i, 8 horas después de su inicio y posteriormente cada 24 horas, hasta su suspensión. Se consideran niveles tóxicos, concentraciones de más de un 5%, en ese caso NO_i debe ser disminuido a la mitad de su concentración.

Literatura existente no ha reportado casos de Metahemoglobinemia con dosis de NO_i ≤ 20 PPM

NO₂ (Dióxido de Nitrógeno)

NO₂ resulta de la reacción entre el NO y el Oxígeno, y su formación dependerá de la concentración de NO, la FiO₂ y el tiempo de exposición de los gases en la mezcla. NO₂ es tóxico para el epitelio respiratorio y por lo tanto es monitorizado continuamente (NO Box) durante el tratamiento con NO_i.

NO_i debe disminuirse a la mitad de su concentración si los niveles de NO₂ son mayores de 3%.

Es esencial en estos pacientes tanto por la severidad de la patología que presentan, como por el tipo de terapia a la que están siendo sometidos, una estricta monitorización de:

-Oximetría de pulso

-Monitorización cardiorrespiratoria permanente

-Presión arterial continua (a través de transductor en CAU)

-Balance hídrico y diuresis estricta

-Gases arteriales de acuerdo a norma (ver WEANING)

-Monitorización continua de No_i y NO₂ (NO Box)

- Nivel de Metahemoglobina (ver norma)
- Registro de setting ventilatorio horario
- Ecografía encefálica al día 1, 5 y a las 2 semanas de vida.

En Resumen:

Criterios de ingreso a terapia inhalatoria con NOi:

- 1.- RN con EG $\geq$ 34 semanas,
- 2.- Hipertensión pulmonar severa (primaria ó secundaria), diagnosticada por Ecocardiografía (shunt D→I a través de DAP ó FO)
- 3.- Insuficiencia Respiratoria Severa: I.O $\geq$ 25. Habiendo utilizado las opciones de manejo convencional de la HPP sin respuesta adecuada.

Bibliografía:

- 1.- Antunes MJ. Inhalational Nitric Oxide Therapy. Intensive Care Of The Fetus And Neonates.1996:594-601
- 2.- Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. N Engl J Med 1997;335:597-604.
- 3.- Kinsella JP, Abman SH. Clinical approach to inhaled nitric oxide therapy in the newborn with hypoxemia. J Pediatr 2000;136:717-26.